

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE **776**

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Carlos GIL

Né le 20 Mars 1910, à Curarigua (Vénézuëla)

**Sur quelques Essais
Thérapeutiques récents**

PAR LES

Principes actifs Ante-Hypophysaires
(Cryptorchidie - Alopécies)

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ - PARIS

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Carlos GIL

Né le 20 Mars 1910, à Curarigua (Vénézuëla)

**Sur quelques Essais
Thérapeutiques récents**

PAR LES

Principes actifs Ante-Hypophysaires

(Cryptorchidie - Alopécies)

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ - PARIS

—
1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Mareel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGEANT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD Henri.... Pathologie médicale.
 BERNARD E. .. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES..... Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN .. Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME ... {
 LANTUEJOUL. { Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neuro-psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS..... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale et comparée.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
ALAJOUANINE. Clinique médicale.
AUBERTIN Clinique médicale.
BRULE Clinique médicale.
CHABROL Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DONZELOT .. Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.

MM.

PASTEUR-VALLERY-RADOT. Clinique
médicale.
SEZARY Clinique médicale.
ECALLE Clinique obstétricale.
GUENIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER ... Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.

MM.

BASSET Clinique chirurgicale.
BROCQ Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
GATELLIER .. Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
QUENU Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
VELTER Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
WEIL-HALLE Puériculture.
FREY Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE.

*Avec toute mon affection et
ma gratitude.*

A MON FRERE ET A MA SCEUR.

A MA FAMILLE.

A LA MEMOIRE DE H. DE GIL, H. GIL,
M. M. GIL ET M. D. GIL.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur d'Hygiène à la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur de Médecine Coloniale

Conseiller technique du Ministre
de la Santé Publique

Inspecteur général des Services Techniques

d'Hygiène à la Préfecture de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette
thèse.*

*En témoignage de respectueuse
reconnaissance.*

A mon ami le DOCTEUR J. FRANCESCHI

*En remerciant son amicale
collaboration.*

A MES AMIS.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

L'hypophyse est certainement la glande endocrine qui a bénéficié du plus grand nombre des travaux dans ces dernières années; d'après ces recherches, elle nous apparaît aujourd'hui et surtout son lobe antérieur, comme le centre régulateur de tout le système endocrinien. Le lobe antérieur contrôle au moyen d'une série d'hormones l'activité des autres glandes à sécrétion interne et ses extraits sont doués d'une action thérapeutique certaine.

Nous croyons intéressant de faire un bref résumé sur certaines applications thérapeutiques récentes des extraits du lobe antérieur, d'expliquer dans la mesure du possible de quelle façon ils agissent, en nous basant sur certains faits expérimentaux.

Nous tenons d'abord à remarquer qu'il ne s'agit encore que des essais; il existe encore des points inconnus dans la physiopathologie hypophysaire, des données trop nouvelles ou incertaines. Seul le temps et les recherches futures revisant les notions actuelles pourront nous permettre d'avoir une idée claire et précise sur ces problèmes.

Nous diviserons notre étude en trois chapitres : dans le premier, nous étudierons brièvement les extraits anté-hypophysaires et le principe actif de l'urine de femme enceinte; le deuxième, est consacré à l'application de ces produits au traitement de la Cryptorchidie; et le troisième à leur emploi dans le traitement des alopécies.

CHAPITRE PREMIER

EXTRAITS DE LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

Les extraits de lobe antérieur sont préparés en partant de la glande de bœuf, de mouton, etc.; l'activité et l'effet de ces extraits varient selon le mode de préparation; la prédominance d'une hormone détermine une action élective sur un organe ou une fonction et l'intensité de la réponse pour un même extrait dépend de sa richesse en principe actif.

Pour ce qui nous intéresse, nous considérerons deux extraits seulement: l'extrait actif en hormone de croissance et l'extrait riche en gonado-stimuline. Nous rapprocherons de ce dernier le principe actif contenu dans l'urine de femme enceinte.

EXTRAIT RICHE EN HORMONE DE CROISSANCE

Récemment Collip, Selye et Thompson ont réussi à obtenir un produit très riche en hormone de croissance, dont le mode de préparation est, d'après Rivoire, le suivant: préparation d'un extrait alcalin de poudre de lobe antérieur, déprotéinisation par l'acide acétique; le filtrat est ensuite saturé par le

sulfate d'ammonium, qui en se précipitant entraîne avec lui l'hormone de croissance; le précipité est dissous dans l'ammoniaque dilué, la solution dialysée, puis concentrée à basse température: à un pH de 7,5, une substance semi-cristalline se sépare qui est active sur la croissance des rats sans hypophyse à la dose de 1/2 mmgr d'extrait sec par jour. Cet extrait ne contient aucune trace de thyro-stimuline ni de gonado-stimuline, même lorsqu'on l'essaye sur le pigeon, réactif extrêmement sensible de ces hormones.

Cet extrait ne se trouve pas dans le commerce; nous avons exposé sa technique de préparation parce qu'il a été employé dans certaines expériences que nous exposons plus loin.

EXTRAIT ANTÉHYPOPHYSAIRE RICHE EN GONADO-STIMULINE

La préparation de cet extrait très pur est très délicate. Les techniques de préparation se basent sur sa solubilité dans l'eau et sa précipitation par l'acide phosphotungstique. Le principe actif est détruit par les sucs digestifs; cependant, pour quelques auteurs, son action n'est pas détruite mais considérablement diminuée; il doit donc être employé par voie parentérale. Comme c'est l'extrait qu'on trouve dans le commerce, à une concentration hormonale d'ailleurs variable, nous ne croyons pas nécessaire d'exposer une technique complète.

EXTRAIT D'URINE DE FEMME ENCEINTE

De l'urine de la femme enceinte on extrait un principe qui a la même action que la gonado-stimuline d'origine hypophysaire. Pour beaucoup d'auteurs il ne s'agit que d'un même principe: l'un sécrété par l'hypophyse et l'autre d'origine placentaire. Pour d'autres, les deux principes sont différents, quoique très ressemblants. Cependant, au point de vue clinique et expérimental, l'effet est le même. Nous l'étudions ici parce que dans certaines applications thérapeutiques on peut employer n'importe quel produit, et d'autre part il est plus facile de trouver dans le commerce le produit dérivé de l'urine de femme enceinte que l'extrait d'hypophyse antérieur.

Préparation. — Nous allons exposer le procédé de Zondek, qui est relativement simple: on acidifie un litre d'urine de femme enceinte par l'acide acétique, jusqu'à obtenir une faible réaction acide au papier tournesol. On filtre, sur filtrat, on ajoute quatre litres d'alcool à 96° pour obtenir un précipité floconneux. On agite et on laisse reposer la solution pendant vingt-quatre heures. Le principe se trouve dans le précipité qui sera séparé par centrifugation. Le précipité est agité avec de l'éther; on centrifuge et on dessèche. On lave avec de l'eau distillée et on centrifuge à nouveau; on garde le liquide. On répète deux ou trois fois ces manipulations par l'alcool, l'éther et

l'eau pour obtenir finalement une poudre d'un blanc jaunâtre, qui est soluble dans l'eau.

Propriétés physiques et chimiques. — La gonado-stimuline, qu'elle soit d'origine placentaire ou hypophysaire, présente des propriétés physiques et chimiques analogues. Les hormones sont très fragiles. Elles sont détruites par la chaleur, après une heure de chauffage à 60°, par les acides et les bases fortes. On admet généralement qu'elle est inactive par voie buccale; d'après Zondek et autres auteurs, les sucs digestifs diminuent considérablement son activité sans la détruire complètement. Pratiquement, on doit l'administrer par voie parentérale.

Jusqu'à présent nous n'avons parlé que de la gonado-stimuline; en réalité, il en existe deux, mais dans les produits commerciaux elles sont mélangées. L'hormone gonado-stimuline A, produit chez l'animal femelle la maturation folliculaire; chez le mâle l'action est peu nette; il semble qu'elle excite l'épithélium séminal. La gonado-stimuline B détermine la lutéinisation chez la femelle et la prolifération interstitielle avec hypertrophie des vésicules séminales et de la prostate chez le mâle.

Dosage. — Les extraits antéhypophysaires peuvent être dosés au poids, c'est-à-dire rapportant en poids la teneur en substance fraîche d'un cc. d'extrait. Cette méthode est infidèle, parce que les extraits varient en activité suivant leur concentration. La meilleure méthode de dosage des gonado-stimuline

est la méthode biologique. En général, les doses se trouvent exprimées en unités rats ou souris. L'unité-rat est la quantité minima d'hormone du lobe pré-hypophysaire ou d'un extrait donné d'urine de femme enceinte, nécessaire pour déterminer la formation d'un ou plusieurs corps jaunes en un laps de temps variant entre 96 et 100 heures, chez des rates blanches de trente jours, choisies dans des familles où la maturation sexuelle est normalement atteinte en 50 à 60 jours.

L'introduction de ces produits dans la thérapeutique courante se heurte à quelques difficultés. D'une part les prix prohibitifs des extraits, et d'autre part à ce que leur action physiologique reste encore à préciser en certains points.

Cependant, l'extrait d'urine de femme enceinte est bien connu, dosé d'une façon précise et facile à trouver dans le commerce.

CHAPITRE II

APPLICATION AU TRAITEMENT DE LA CRYPTORCHIDIE

Généralités. — La question du traitement de la cryptorchidie, qui semblait appartenir au domaine chirurgical, commence à être révisée, surtout en Allemagne et aux Etats-Unis; et on trouve déjà un certain nombre de cas traités par les extraits préhy-pophysaires ou par le principe actif de l'urine de femme enceinte avec des résultats excellents.

Comme le dit P. Lombard, on a considéré jusqu'à présent l'ectopie testiculaire comme dépendant d'un obstacle mécanique, et on insiste surtout sur les raisons anatomiques qui conditionnent la migration normale. Or il semble qu'à côté de ces raisons, il en existe d'autres, hormonales, qui interviennent dans ce mécanisme de déplacement.

Nous allons exposer dans ce chapitre l'action des hormones gonado-stimulantes d'origine hypophysaire ou urinaire sur le testicule, son application au traitement de la cryptorchidie et ses résultats.

ACTION EXPÉRIMENTALE DE L'HYPOPHYSE
SUR LES TESTICULES

La première constatation a été faite par Aschner en 1910, qui a vu l'ablation de l'hypophyse entraîner une hypoplasie des organes génitaux chez les animaux. Cette notion a été confirmée ultérieurement par des auteurs tels que Cushing, Biedl, Houssay, Camus et Roussy, Ph. Smith, Reichert, etc. Mais les lésions causées par une telle intervention ne permettaient pas d'affirmer que c'était l'ablation de la glande qui troublait l'appareil génital.

C'est surtout Evans et Long, par l'injection d'extraits et postérieurement Zondek et Ascheim, Ph. Smith, Engle, par les implantations aux animaux d'hypophyse fraîche qui mirent en évidence le rôle important joué par cette glande sur le tractus génital.

Ces recherches étaient faites surtout chez des animaux femelles. L'action sur le testicule fut particulièrement mise en évidence par Steinach et Kun, Voss, Engle, Brouha et Simonnet, Bourg, M^{me} Foncin. Ces investigations furent faites soit par des transplantations de lobe antérieur, soit par des extraits, soit par l'urine de femme enceinte.

Pour mieux apprécier les résultats, considérons d'abord l'animal immature et ensuite l'animal mûr.

a) *Animal immature*. — Nous donnons les résultats d'après M. Max Aron, lequel a obtenu des résultats identiques aux autres auteurs qui se sont occupés de cette question.

Chez le cobaye. — L'injection d'une seule dose d'extrait correspondant à 0,20 ou 0,30 grammes de lobe antérieur d'hypophyse fraîche donnait les résultats suivants 36 à 48 heures après: les tubes séminifères restent inchangés, les gonocytes et les cellules végétatives qui les composent ne subissent aucune modification. Les cellules de Leydig, par contre, se montrent hypertrophiées et apparaissent avec des dimensions supérieures aux témoins sur des coupes histologiques. La vascularisation est plus intense et les éctoplasmes des cellules de Leydig présentent des vacuoles, indice d'une activité sécrétoire qui fait défaut chez les témoins au même stade. L'importance de ces manifestations croît avec la dose jusqu'à une limite optima, non dépassable quelle que soit la dose injectée; c'est-à-dire, qu'il existe un plafond réactionnel. Ce plafond est atteint par une dose d'extrait correspondant à un gramme d'hypophyse.

Les modifications histologiques se traduisent par les changements des caractères sexuels, dépendants de l'activité testiculaire, ce qui est prouvé par l'absence de changement si l'animal a été castré. Les vésicules séminales sont hypertrophiées, elles sont le siège d'une sécrétion apparue deux jours après l'injection; inconnue chez l'animal immature normal. Les tubes séminifères sont intacts.

Les injections de petites doses: 0,03 à 0,05 répétées pendant quelques jours donnent le même résultat, quoique plus tardivement; il semble que l'effet soit cumulatif, une fois la dose active réunie elle

agit; les doses plus fortes ou longtemps répétées donnent le même résultat.

Souris mâle. — La réaction optima s'obtient par l'administration d'une dose de 3 cc. d'urine répartis en dix injections, une tous les jours. Autopsie vingt-quatre heures après la dernière injection. La réaction est surtout marquée au niveau des vésicules séminales qui augmentent considérablement de poids. Les testicules aussi participent à cette hypertrophie mais en moindre échelle. L'aspect histologique est à peu près le même.

Rat. — Même action, plus l'hypertrophie du tissu interstitiel dans la période de maturité sexuelle, d'après Boeters.

Animal mûr. — Ici les résultats sont plus difficiles à apprécier parce que la glande présente une activité certaine et d'autre part il existe des variations très sensibles quant au volume et poids chez les témoins. Néanmoins il semble, d'après Price et Moore. Gostimirovic, que chez les mammifères adultes il se produit une accentuation des caractères sexuels sous l'action de l'urine de femme enceinte. Steinach et Kun, Wiesner ont obtenu un rajeunissement des rats séniles par l'emploi du lobe préhypophysaire.

Si tous les auteurs sont d'accord sur l'action de la gonado-stimuline, peu importe l'origine, sur le tissu interstitiel, les avis sont partagés sur l'action sur les tubes séminifères: Steinach et Kun, Boeters, Bourg,

Moore et Price notent une légère activité sans aboutir à la spermatogénèse. Engle, Kraus, de Jongh, Fels, Colombani, Aron, n'ont constaté aucune influence. Ce dernier auteur remarque combien est délicat d'apprécier cette action parce que le temps est restreint entre le moment des injections et la maturité sexuelle. Même par des doses doublées tous les jours il n'a obtenu aucune action excitatrice sur la spermatogénèse chez le lapin immature. Il y avait au contraire des lésions dégénératives, déjà signalées par Engle, Gostimirovic, Boeters, lésions qui s'observent par l'administration des doses massives. Boeters a obtenu ce résultat chez le rat par des doses totales de 500 à 10.000 unités rats de prolan, réparties en dix injections faites dix jours de suite. Borst a obtenu un effet identique par le même traitement chez la souris mâle.

Chez l'animal en cryptorchidie expérimentale, M^{me} Foncin a obtenu les mêmes résultats que chez l'animal avec les testicules dans leur place habituelle.

BASES EXPÉRIMENTALES DE LA THÉRAPEUTIQUE
DE L'ECTOPIE TESTICULAIRE PAR LES GONADO-STIMULINES
EXPÉRIENCES D'ENGLE

Nous avons déjà signalé quelle est l'action sur les testicules des animaux immatures et mûrs de la gonado-stimuline, qu'elle soit d'origine hypophysaire ou qu'elle provienne de l'urine de femme enceinte.

Nous allons maintenant exposer les recherches d'Engle, d'une importance **capitale** dans l'étude qui nous intéresse, non seulement par l'appui qu'elles donnent à la légitimité du traitement, mais aussi parce que ces recherches jettent une lumière nouvelle sur le mécanisme de la descente testiculaire à l'époque habituelle.

On sait que chez le singe les testicules sont en ectopie normale dans le canal inguinal avant l'époque de maturation sexuelle. Engle a donc choisi un groupe de singes macacus d'un âge considérablement éloigné de l'époque pubérale. Chez ces mâles immatures, pesant de 2.200 à 4.400 grammes, les testicules sont situés dans le canal inguinal, dont l'anneau interne est fermé. Cette ectopie est constante et irréductible; dans un grand nombre de singes traités on n'a pas trouvé un seul cas dans lequel les testicules reposaient, dans le scrotum ou pouvaient y être ramenés par la palpation. Le volume des testicules chez les singes choisis variait avec la taille, mais ils étaient relativement petits. Le scrotum lui-même n'est pas, à cet âge, préparé pour recevoir les glandes sexuelles, il est petit et semble un simple repli de la peau. Afin d'avoir un test de contrôle assez précis on a enlevé un testicule et une portion de vésicule séminale. Après un intervalle post-opératoire de plusieurs jours on commence l'administration d'extrait pyridinique de lobe antérieur d'hypophyse préparé suivant la technique préconisée par Fevold, Hisaw

et Léonard, ou par la fraction soluble dans l'eau de l'urine de femme enceinte.

Constatations. — A partir du 10^e jour de traitement les testicules commencent à s'hypertrophier, et cette augmentation de volume se poursuit pendant les trois ou quatre semaines que durent les expériences. Le poids de la glande est à ce moment le double de celle qui a été enlevée avant le début de l'expérience et gardée comme témoin. Le scrotum a été lui aussi influencé et d'une façon remarquable par le principe administré. Après l'injection d'un des deux produits sa capacité et sa taille augmentent et il prend la dimension de celui d'un animal de taille beaucoup plus élevée. Sous l'action de quelques injections le sac scrotal devient tendu et se trouve rempli d'un tissu mucoïde qui aux forts grossissements se révéla comme étant tout à fait similaire à la gélatine de Warton du cordon ombilical. Dans aucun des cas on n'a trouvé du liquide libre qui ressemble à l'hydrocèle. Ces changements scrotales dépendent d'une sécrétion testiculaire ; la castration empêche toute apparition de réaction après un traitement de 25 jours. L'intensité de la réponse était beaucoup plus prononcée après l'administration d'extrait d'urine de femme enceinte.

Il y avait un parallélisme étroit entre les phénomènes qui se passaient au niveau du scrotum et les modifications dont le testicule était le siège ; *en même temps que le sac scrotal se développe en capa-*

cité et devient turgescent, le testicule, de son côté, augmente de volume, devient plus movable et par étapes progressives descend pour venir se placer dans sa position normale intra-scrotale. Chez 10 singes employés dans ces recherches, dont le poids oscillait entre 1.650 et 4.400 gr., 8 ont présenté la migration testiculaire. Dans un des cas où le résultat a été négatif, la descente a lieu mais le sac était très turgescent et totalement rempli de tissu gélatineux ; il n'existait pas de place libre pour les testicules, obligés de rester dans le col du scrotum où ils demeurèrent. Dans l'autre cas l'obstacle était les sequelles de l'intervention pour enlever une portion de vésicule séminale.

Au point de vue histologique les modifications ont porté exclusivement sur le tissu interstitiel, dont l'aspect peut se superposer exactement à celui que nous avons décrit antérieurement. La lignée spermatique n'a subi aucun changement, et dans aucun des cas on n'a trouvé la dégénérescence du tissu séminal, décrite par Boeters. Engle conclut que ces produits n'exercent aucune action sur la spermatogénèse.

La durée du traitement et les doses employées ne sont pas indiquées, mais on peut rapprocher ces expériences d'autres du même auteur et publiées en même temps que celles-ci. Dans cet autre article il analyse au point de vue anatomo-pathologique l'action des extraits antéhypophysaires sur les testicules de singe. Il donne des chiffres variables ; ils oscillent

entre 35 et 73 gr. d'extrait antéhypophysaire, correspondant à 10,6 et 23 gr. de substance fraîche respectivement. Pour l'extrait d'urine de femme enceinte les dosés allaient de 30 à 43 cc., dont 1 cc. = 40 à 50 cc. d'urine de femme au 5^e mois de la grossesse. Répétons que la durée des expériences a été de 3 à 4 semaines.

En résumé, Engle a obtenu chez des singes immatures l'augmentation des dimensions du scrotum et la descente testiculaire rapide, par l'administration des principes gonadotropes extraits de l'urine de femme enceinte ou provenant de la partie glandulaire de l'hypophyse.

Déductions. — Engle tire quelques suggestions de ces recherches. Il rappelle les constatations de Halban, de Reispricht et de Neumann sur la biologie sexuelle du fœtus et nouveau-né. Ces auteurs ont signalé des changements importants dans les testicules du nouveau-né et du fœtus. Ils constatèrent des phénomènes régressifs du tissu séminifère au moment de la naissance ; une hyperplasie du tissu interstitiel chez le fœtus à partir du 9^e mois lunaire, hyperplasie d'ailleurs transitoire puisqu'au moment de la naissance l'aspect de ce tissu rappelle l'aspect qu'il avait au 6^e mois. D'autre part, l'hypertrophie prostatique et la turgescence du scrotum a été signalée chez le nouveau-né. Engle rapproche ces phénomènes des résultats obtenus chez les singes à la suite des injections des hormones gonadotropes pour avancer que

l'hyperplasie interstitielle du fœtus de 8 à 9 mois lunaires et la descente testiculaire, qui se fait normalement à cette date, sont sous la dépendance des gonado-stimulines dont l'organisme maternel est très riche pendant la grossesse.

Cette théorie tient compte du facteur mécanique dans la migration testiculaire ; il a été d'ailleurs observé chez le singe. Engle le conçoit de la façon suivante : L'augmentation de volume du scrotum et son éloignement du plancher périnéal fait tendre le gubernaculum testis, lequel tire le testicule pour l'obliger à descendre. Il semble aussi que l'augmentation de poids et de volume de la glande favorise sa descente, mais l'importance de ce troisième facteur est plus difficile à démontrer.

Quoi qu'il en soit de l'exactitude de cette théorie, elle mérite des recherches complémentaires ; elle introduit le facteur hormonale dans le mécanisme de la descente testiculaire, jusqu'à présent peu étudié.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS DE CRYPTORCHIDIE TRAITÉES PAR LES GONADO-STIMULINES

Nous allons résumer les cas traités, les résultats et la conduite du traitement de chaque auteur pour faire ensuite une étude d'ensemble.

Les premières observations ont été publiées en 1930 par Schapiro, qui partait d'un double point de vue: primo, de sa conception de la cryptorchidie

comme un état intersexuel et deuxièmement, de l'action stimulante sur la sécrétion testiculaire de certains extraits antéhypophysaires et du principe actif de l'urine de femme enceinte.

La première statistique rassemblait 13 cas ; postérieurement il ajouta 7 nouveaux cas, ce qui fait 18 cas au total.

Il divise les cas traités en trois groupes : le premier groupe comprend 4 sujets en période prépubertaire, âgés de 11 à 14 ans. Le deuxième groupe : 10 sujets entre 15 et 18 ans, considérés comme étant en pleine puberté, et le troisième réunit des sujets âgés de 20 à 28 ans. Dans 16 cas les sujets présentaient des signes plus ou moins marqués d'intersexualité : type feminoïde, organes génitaux très petits, etc.

Voici brièvement exposée une de ces observations : Il s'agit d'un homme âgé de 27 ans, pesant 67 kilos et mesurant 1 m. 50 de taille. Testicules du volume d'une noisette cachés dans le canal inguinal. On injecte tous les jours de 500 à 600 unités-rat de « Prähormone ». Dix jours après le début du traitement les testicules commencent à se déplacer vers les bourses. Un an après, les testicules étaient dans le scrotum en position normale. Ils ont doublé de volume ; la verge avait aussi nettement bénéficié du traitement.

Les doses varient suivant la complexité du tableau clinique présenté par le malade. Faibles pour la cryptorchidie isolée, élevées s'il existe d'autres signes

d'intersexualité. En moyenne 2 à 3 ampoules administrées par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Le traitement a été fait d'une façon continue pendant trois mois suivis d'un mois de repos, jusqu'à obtenir le résultat désiré. L'activité du produit se manifeste d'abord par une descente partielle, résultat qui s'obtient après 2 à 10 semaines de traitement. Ensuite la descente complète qui, dans 14 cas s'effectue après 10 à 30 semaines. Dans les 18 cas traités la descente a eu lieu chez 17, donc, un seul échec. L'origine du produit n'est pas signalée. Il est préparé par une maison allemande ; une ampoule contient 80 à 100 unités-rat.

Sexton a traité 6 cas de cryptorchidie par l'extrait d'urine de femme enceinte (Antuitrin S). L'âge des malades n'est pas signalé et ils présentaient tous des signes d'un développement sexuel insuffisant. Doses variant suivant les cas : 200, 300, 400 unités-rat, 2 ou 3 fois par semaine. La durée du traitement n'est pas indiquée. Chez quatre des malades les testicules sont parfaitement descendus, et en général ont augmenté de volume. Les manifestations associées d'intersexualité ont été très améliorées.

Appliquant les résultats expérimentaux d'Engle chez l'homme, Goldman et Stern ont traité deux enfants. Voici le résumé de ces deux cas :

Cas 1 : Garçon de 10 ans, de petite taille, légèrement obèse, gracilité des formes qui lui donnaient un aspect féminin assez accusé. Ectopie testiculaire double. Traité par 100 unités-rat d'Antuitrin S trois fois

par semaine ; 0,36 gr. de poudre de lobe antérieur et 0,006 gr. d'extrait thyroïdien. Les testicules sont parfaitement descendus, et l'apparence est plus virile. La durée du traitement n'est pas signalée.

Cas 2: Garçon âgé de 15 ans. Petits signes d'intersexualité : pas de poils pubiens ; testicule droit en ectopie ; le gauche est bien placé. A été traité par le même produit, les doses injectées étaient les mêmes, mais le traitement a été irrégulièrement suivi. Le résultat définitif a été la descente du testicule, avec augmentation de volume, virilité prononcée et apparition des poils pubiens en grand nombre. La dose totale injectée n'est pas signalée.

Rubinstein apporte une observation assez complexe : syndrome adiposo génital avec ectopie double intra-abdominale, genou valgum, polyurie, polydipsie, énuresis et retard psychique chez un garçon de 10 ans et demi. Le produit employé a été l'extrait d'urine de femme enceinte préparé par le procédé de Zondek avec quelques variantes : la concentration était telle que 1 cc. = 1.250 unités-rat. Avant de l'injecter le produit était dilué dans de l'eau distillée. Après 5 mois de traitement, 1 cc. tous les jours avec un peu de thyroïde et de lobe postérieur, le malade avait grandi, le testicule droit était complètement descendu et le gauche partiellement. Tous les autres symptômes étaient très améliorés et quelques-uns disparus.

Cohn apporte 5 cas traités par l'Antuitrin S. Le

traitement a été le même pour tous les cas : une série de 10 injections de 1 cc., 3 par semaine.

Cas 1 : Enfant âgé de 8 ans, d'apparence normale. Testicules dans le canal inguinal ne franchissant pas l'anneau par la pression. Descente testiculaire après la 2^e injection.

Cas 2 : Enfant âgé de 9 ans, bien développé. Testicule droit ectopique, movable sans franchir l'anneau inguinal. Descente 6 heures après la première injection.

Cas 3 : Enfant âgé de 11 ans, bien développé. Le testicule droit occupe le canal inguinal à sa partie moyenne. Movable mais ne pouvant pas franchir l'anneau inguinal externe. Six heures après la première injection, le testicule est descendu dans le scrotum.

Cas 4 : Enfant de 7 ans, légère tendance à l'obésité ; aspect féminin. Testicule droit qui n'était pas palpable, le devient après la 4^e injection. Malgré la continuation du traitement la descente ne se produit pas.

Cas 5 : Enfant de 10 ans atteint de syndrome adipo-génital. Opéré du côté droit par éctopie testiculaire sans succès. Testicule gauche non palpable. Après deux séries de piqûres la descente se produit pour remonter 6 mois après. On refait 6 piqûres, l'augmentation de volume des deux glandes et sa position normale a été le résultat final.

Brosius a traité 10 cas : Le produit employé a été l'Antuitrins.

Cas 1 : 15 ans. Ectopie gauche. Traitement : 3 fois par semaine 3 cc. pendant 3 semaines et demi. La descente ne s'est pas produite. On continue le traitement.

Cas 2 : 12 ans et demi. Ectopie bilatérale inguinale. Traitement : 2 cc. trois fois par semaine pendant 14 semaines ; on a donné en même temps thyroïde jusqu'à tolérance. Testicules descendus et augmentés de volume.

Cas 3 : 11 ans. Ectopie du testicule droit. Traitement : 1,5 cc. pendant les 10 premiers jours et ensuite 3 cc. pendant 15 jours. Pas de changement ; on continue le traitement.

Cas 4 : 10 ans. Ectopie du testicule droit. Traitement : 1,5 cc. une fois par semaine, après une dose totale de 7,5 cc. descente et augmentation de volume du testicule.

Cas 5 : Garçon de 9 ans présentant un syndrome adiposo-génital. Les testicules n'étaient pas palpables. Traitement : 2 cc. deux fois par semaine pendant 8 semaines et 0,065 gr. de thyroïde par jour. Testicules descendus et augmentés de volume.

Cas 6 : 6 ans. Ectopie du testicule gauche. Hypothyroïdisme. Traitement : 0,03 gr. de thyroïde par jour et 2 cc. deux fois par semaine pendant 3 semaines. Testicules descendus.

Cas 7 : 7 ans. Ectopie inguinale du testicule gauche. Traitement : on a fait au total 5 cc. en dix

semaines et on faisait prendre à l'enfant 0,03 gr. de thyroïde deux fois par jour. Sept jours après la dernière injection les testicules occupaient leur place normale.

Cas 8 : 4 ans. Après un traitement par la poudre de thyroïde pendant 3 mois, on a constaté une ectopie inguinale gauche. On continue alors le traitement thyroïdien et on injecte 2 cc. d'Antuitrin en 3 piqûres. Testicule descendu le 24^e jour après la dernière injection.

Cas 9 : 3 ans. Testicules non palpables. A reçu en 48 jours 7 cc. Les testicules, après la dernière injection étaient palpables au niveau du canal inguinal. On continue le traitement.

Cas 10 : Nain hypophysaire âgé de 38 ans. Opéré pour goître exophtalmique. Traitement : 75 cc. en 9 semaines. Aucun changement.

Aberle et Jenkins ont traité cinq garçons par l'extrait d'urine de femme enceinte dont 100 unités-rat = 0,4 cc.

Cas 1: 8 ans. Testicules dans l'abdomen. Après avoir reçu en total 7,6 cc. d'extrait, la descente testiculaire ne s'est pas produite.

Cas 2: 13 ans. Traitement interrompu à cause d'une réaction thermique importante après la deuxième injection.

Cas 3: 3 ans. Ectopie droite. A reçu au total 2.700 unités-rat à raison de 100, trois fois par semaine. Le pénis, qui était normal pour son âge, s'est développé considérablement. Le testicule droit n'est pas descendu.

Cas 4: 11 cas. Ectopie des deux testicules. Traitement: a reçu en total 4.525 unités. Les deux testicules sont devenus plus gros mais le gauche n'est pas descendu.

Cas 5: 3 ans. Ectopie du testicule droit. A reçu 17 piqûres de 0,4 cc. en sept semaines. Le testicule droit est bien descendu.

M. P. Lombard, dans une communication à la Société Nationale de Chirurgie, affirme avoir obtenu de bons résultats par l'emploi des extraits du lobe antérieur d'hypophyse dans la cryptorchidie. Il n'apporte pas d'observations mais d'après ces constatations, lorsque l'injection est faite au voisinage de la puberté, elle amène, d'une façon qui lui paraît constante: « 1° une augmentation de volume nette du testicule ectopique et du testicule descendu, si l'ectopie est unilatérale; 2° une augmentation de volume du cordon, qui devient souple, extensible et permet d'abaisser, d'attirer jusqu'au fond du scrotum un testicule jusque-là haut situé et immobile; 3° une profonde modification du scrotum, qui devient souple, extensible, habitable. Dans certains cas, la migration s'est achevée en quelques semaines. »

Vue d'ensemble. — Avec le nombre très restreint d'observations qu'on trouve dans la littérature, il est assez malaisé de tirer des conclusions précises. Nous allons, cependant, tâcher de dégager quelques faits.

a) *Indications.* — L'âge des cas traités a été très variable, depuis 3 ans jusqu'à 38 ans. Mais la majorité des cas correspond à la puberté, ou à l'époque pré-pubertaire. En deuxième lieu, on a traité des cas de cryptorchidie isolée, mais aussi des cas complexes, associés à un syndrome adiposo-génital ou à des signes d'intersexualité.

Dans quels cas d'ectopie testiculaire doit-on employer les hormones gonado-stimulantes? Nous ne pouvons pas donner des indications précises. Ce qui certain c'est qu'on doit plutôt choisir les cas autour de la puberté, et ceci à cause de la virilisation qu'entraîne très souvent l'administration de cette thérapeutique. Les testicules augmentent de volume; parfois la verge participe, elle aussi, au processus de croissance, les poils pubiens sortent, etc. Il est vrai que dans ces cas les doses ont été assez élevées et l'effet peut être dû, non à l'activité du produit, mais aux transformations que subit l'organisme normalement à cette époque.

Dans les observations de jeunes enfants, on n'a pas observé des effets indésirables. Les doses administrées n'ont pas été élevées; il semble donc qu'avec prudence et à petites doses on pourrait essayer la médication déjà citée chez les petites cryptorchides,

si d'autres thérapeutiques plus simples mais d'activité moindre n'ont pas amené la descente testiculaire.

Nous pensons que le traitement chirurgical conservera ses indications, peut-être plus restreintes. Il est un certain nombre, difficile à évaluer, chez lesquels l'obstacle mécanique ne pourra pas être franchi. Même une combinaison de deux thérapeutiques pourra être envisagée. Le traitement médical, révélé comme insuffisant pour déterminer la descente testiculaire sera complété par l'intervention, ou bien comme complément de l'acte chirurgical, pour stimuler la croissance et l'activité d'un testicule considéré comme atrophie.

b) *Produits employés.* — Tous les auteurs américains ont employé le principe actif de l'urine de femme enceinte et la plupart un produit commercial bien dosé.

Schapiro a eu recours à un produit du commerce. Il semble provenir du lobe antérieur, mais comme un grand nombre d'auteurs désignent sous le nom d'extrait du lobe antérieur les gonado-stimulines, qu'elles soient ou non d'origine hypophysaire, nous ne pouvons pas affirmer l'origine exacte.

c) *Doses.* — Nous répétons ici ce que nous avons déjà écrit plus haut. Il est impossible d'indiquer une dose-type. Celle-ci doit dépendre de l'âge du malade, de l'état de développement des testicules et de la complexité du cas.

En général, on fait 100 ou 200 unités-rat, trois fois par semaine, avec des intervalles de repos. Des doses assez fortes ont été administrées. Schapiro, après l'administration de 3 à 600 unités-rat par jour pendant quelques semaines n'a observé aucun effet nocif. La durée du traitement n'obéit à aucune loi. Dans un cas, six heures après la deuxième piqûre, la descente s'est produite. Dans un autre il a fallu une année.

d) *Accidents.* — Sauf une forte réaction thermique chez deux malades d'Åberle et Jenkins, rien de fâcheux n'a été signalé.

e) *Résultats.* — La meilleure méthode pour apprécier l'efficacité serait la comparaison avec les résultats du traitement chirurgical. Il est trop tôt encore pour faire ce rapprochement et d'ailleurs les statistiques des chirurgiens sont très variables. Si nous regardons seulement les observations que nous avons résumées, on trouve, sur 47 cas, 11 échecs. Dans les 36 cas restants, la descente testiculaire s'est produite. Dans certains de ces cas, on a ajouté aux extraits d'urine de femme un peu de poudre de thyroïde, mais la thyroïde n'agit que rarement et sur des cas spéciaux d'ectopie testiculaire. Parmi les 11 échecs il y a 3 cas où les doses, d'après l'auteur, ont été nettement insuffisantes. Le résultat était provisoire puisque le traitement continuait.

Schapiro est d'opinion que le traitement agit d'une

façon d'autant plus constante que le malade est plus près de la puberté.

En résumé, le traitement de la cryptorchidie par les gonado-stimulines d'origine hypophysaire et de l'urine de femme **enceinte se révèle comme** doué d'une réelle efficacité, inoffensive jusqu'à nouvel ordre et digne d'entrer dans la pratique.

CHAPITRE III

APPLICATION AU TRAITEMENT DES ALOPÉCIES

L'application des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse dans le traitement des alopécies est de date très récente. C'est en 1931 que Norman Bengston publia les premières observations des malades atteints des différents types d'alopécie traités par cette méthode. Quoique les cas soient encore très peu nombreux il n'est pas sans intérêt d'étudier cette nouvelle thérapeutique, d'autant plus qu'elle s'adresse à une question si importante, non seulement parce qu'elle embrasse la presque totalité des manifestations morbides du système pileux mais aussi par son côté inesthétique qui domine toutes les autres considérations, du moins au point de vue du malade.

Nous allons étudier d'abord l'action de l'hypophyse sur le système pileux au point de vue expérimental, pour entrer ensuite dans l'étude clinique, la conduite du traitement et ses résultats.

Hypophyse et système pileux. — Depuis longtemps on connaît les rapports certains, quoique imprécis, qui existent entre les glandes à sécrétion interne et l'appareil pileux.

En ce qui concerne l'hypophyse, les premiers auteurs qui pratiquèrent l'ablation de cette glande chez les animaux observèrent des modifications des poils, et par la suite quelques-uns ont insisté spécialement sur cet aspect des troubles hypophyséoprives. Cushing a signalé la persistance des caractères infantiles dans les poils des animaux jeunes, qui prenaient le type du poil adulte par la greffe d'une portion de préhypophyse, ou par l'ingestion d'un extrait de la même origine (Tompson et Gaiser). Chez des chiens normaux, Evans a obtenu une croissance plus rapide des poils, en même temps qu'ils devenaient plus fins et plus nombreux. White a observé la chute des poils consécutive à l'ablation de l'hypophyse.

Très récemment, deux auteurs américains du Nord, Snow et Whitehead, ont entrepris des expériences minutieuses pour vérifier l'action des extraits antéhypophysaires sur la croissance des poils. Ils ont pris comme animal d'expérience le rat blanc: 21 rats blancs ont subi l'hypophysectomie totale, contrôlée à la fin de l'expérience par l'autopsie. 9 rats hypophysectomisés ont reçu tous les jours, pendant 51 jours, une injection de 0,5 d'extrait de lobe antérieur (Phyone) riche en hormone de croissance, préparée d'après la technique de Van Dyke et Wallen-Lawrence, dont 1 cc. correspond à $1/2$, à $2/3$ de gramme de substance fraîche. Pour apprécier la vitesse de croissance des poils on a rasé quinze jours après le début du traitement un petit carré dans la surface de l'animal et on a mesuré la longueur des

nouveaux poils tous les trois jours. L'expérience a duré le temps nécessaire pour que les poils rasés acquièrent la même taille que les non rasés. Un autre groupe d'animaux servait de témoins, hypophysectomisés, non traités par l'extrait et le troisième groupe était constitué par des animaux normaux du même âge et poids. Les résultats obtenus ont été appréciés en comparant la vitesse de poussée des poils dans les trois groupes d'animaux, les diamètres des poils, etc. On a examiné la peau au microscope pour déceler les variations au double point de vue de l'épaisseur et de la structure des différentes couches.

Il ressort de ces expériences que les animaux soumis à l'opothérapie substitutive ont présenté une croissance pilaire très rapide, même plus rapide que chez les animaux normaux; les poils étaient du même type que ceux de ces derniers, mais plus fins; par contre, chez les animaux hypophysectomisés sans opothérapie substitutive, les poils étaient de type infantile, très grêles, d'un diamètre à la racine de moitié inférieur à la normale; la poussée des poils a eu lieu mais avec une grande lenteur.

De ces données expérimentales se dégage la notion que l'hypophyse joue un rôle dans la croissance des poils, dans ses modifications morphologiques et même sur la surface d'implantation, puisque les auteurs signalent une minceur anormale de la peau par diminution du tissu conjonctif et collagène.

Etude clinique des cas traités. — Nous avons

trouvé, dans la littérature, 52 cas d'alopecie traités par les extraits de préhypophyse, auxquels nous ajoutons, à titre de curiosité, 14 cas traités par des implantations des portions glandulaires hypophysaires de mouton, rapportés par les Américains Stanley et Hawkins. Cliniquement, ces cas se classent de la façon suivante: 15 de pelade (alopecia areata des auteurs étrangers), 32 cas d'alopecie séborrhéique, 2 cas d'alopecie coexistante avec un syndrome adipo-génital, 1 cas d'alopecie syphilitique et 2 cas non classés par les auteurs. Etudions séparément chaque entité clinique.

Pelade. — Parmi les 15 cas de pelade, 9 ont été rapportés par l'initiateur de la méthode, 2 par L. Lords, 2 par Oteiza, Lopez et de Castro, 1 par White et 1 par Goldstein. Comme le traitement n'a pas été le même pour tous les cas, nous indiquerons la conduite suivie par chaque auteur.

Pour les 9 cas de Bengston, le traitement a été conduit de la façon suivante: on injecte suivant les cas 1 ou 2 cc. d'extrait de lobe antérieur, au sujet duquel l'auteur ne donne aucune précision sur l'origine, la concentration en principe actif et le mode de préparation. Les injections sont faites une ou deux fois par semaine. En plus, on donne par voie buccale de 0,05 à 0,15 grammes de poudre de lobe antérieur et une injection par semaine de post-hypophyse. Les doses totales employées ont été considérables: de 56 à 260 injections; ces doses étaient en rapport avec la durée du traitement, qui dans un cas a donné un

résultat définitif après 22 mois de traitement continu.

Parmi les observations présentées, nous allons résumer une qui nous semble particulièrement intéressante: il s'agit d'un jeune homme âgé de 18 ans qui présenta, à 10 ans, quatre grandes plaques peladiques qui progressivement gagnèrent tout le cuir chevelu amenant la perte de tous les cheveux, ainsi que la chute des cils et des sourcils; traité par différentes méthodes, en Europe et en Amérique du Nord sans aucun résultat. Dans les antécédents, un père légèrement acromégale et une mère hypo-ovarienne; type émotif, erratique et inconstant dans les études. A l'examen on constata la perte totale des cheveux, des cils et des sourcils. Légèrement hypothyroïdien, mais le métabolisme basal est de — 6. A la radio, la selle turcique est très petite, les apophyses clinoïdes antérieures et postérieures semblent presque en contact. Un dermatologiste confirma le diagnostic de pelade.

Six mois après le début du traitement, consistant en 1 cc. d'extrait préhypophysaire trois jours par semaine, 0 gr. 50 de poudre de lobe antérieur *per os* cinq jours par semaine et 0 gr. 36 de post-hypophyse, le malade présenta le premier duvet qui couvrait toute la tête; trois mois plus tard, celle-ci était recouverte des cheveux blancs, sauf dans les quatre plaques premières apparues où seul le duvet avait poussé. Six mois plus tard, c'est-à-dire quinze après le début du traitement, les cils et les sourcils com-

mençaient à apparaître et les cheveux devenaient châains. Vingt-deux mois après le commencement du traitement, toute la tête était recouverte de cheveux noirs; les cils et les sourcils étaient complètement repoussés et leur aspect était tout à fait normal; la barbe poussait très vite, obligeant le malade à se raser tous les jours, tandis qu'avant il le faisait toutes les quatre ou huit semaines. Le caractère avait changé favorablement. La dose totale d'extrait injecté a été de 260 cc. C'était le cas le plus rebelle et le plus longuement traité.

Cette observation est très intéressante par le résultat acquis, qui semble démontrer l'efficacité réelle du traitement, d'autant plus qu'on connaît la gravité des pelades totales intéressant les cils et les sourcils, par sa rebeldie aux diverses thérapeutiques essayées.

Pour les autres huit cas, l'auteur annonce des résultats excellents dans 7 et un bon résultat chez lequel le traitement continuait.

Lords présente deux cas de pelade traités par la même médication. Ils ont reçu 68 injections chacun d'extrait de lobe antérieur sans indication d'origine ou de préparation; 2 cc. trois fois par semaine. L'un de ces malades, qui présentait une pelade de la barbe, a guéri complètement après 5 mois de traitement; l'autre, à la fin du traitement, ne présentait que peu de signes favorables de repousse, mais 8 mois après la fin du traitement, il a fait savoir que le résultat final était très satisfaisant.

A. Oteiza, G. de Castro et F. Lopez rapportent

deux cas de pelade, dont un des malades présentait des signes d'hérédo-syphilis. Une exploration minutieuse des glandes endocrines et du système végétatif n'a donné aucun renseignement intéressant. Les malades ont reçu comme traitement 100 unités-souris de prolan (principe actif gonado stimulante de femme enceinte) en injection bi-hebdomadaire pendant 8 mois. Le résultat a été franchement négatif.

Le seul cas de White mérite d'être résumé: il s'agit d'une femme de 73 ans, qui présente une pelade totale, intéressant cheveux, poils, cils et sourcils. Le début remonte à 42 ans; la malade, qui avait une chevelure abondante, remarqua un jour une petite plaque tout à fait dépourvue de cheveux; six semaines après cette constatation, tous les cheveux tombèrent et quelques semaines plus tard le processus décalvant déterminâ la chute des poils, des cils et des sourcils. Deux fois par an il apparaissait à sa tête une étroite bande de lanugo, s'étendant d'une région temporale à l'autre, qui tombait après une vie éphémère de trois semaines. Dans la famille, on trouve d'autres cas de pelade, en particulier une sœur et une nièce atteintes de pelade totale. A l'examen, en dehors de la pelade, on ne constate rien d'important à signaler. Bordet-Wassermann négatif.

Le produit employé est un extrait salin de lobe antérieur préparé par une maison canadienne dont le principe n'est pas signalé. Il a été administré par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, 1 cc. par piqûre. Trois mois après le début du traitement, la

tête était couverte de courts cheveux de bonne qualité, sauf dans trois petites plaques au sommet. On a continué le traitement et la croissance des cheveux se poursuivait lentement. Finalement, il est apparu un certain nombre de cils et quelques poils de sourcils.

Cette observation mérite les mêmes commentaires que l'observation précédente. Ici le résultat, quoique très satisfaisant parce que la malade avait essayé diverses sortes de traitements sans aucun résultat n'est pas si brillant qu' dans le cas déjà mentionné; mais il faut remarquer que la durée du traitement n'a pas été égale mais très inférieure.

H. Goldstein signale un cas de pelade où ce traitement n'a rien donné. Nous n'avons pas pu lire l'observation de cet auteur.

Alopécie séborrhéique. — Par la même méthode, conduite de la même façon que pour le traitement de la pelade, Bengston a traité deux cas d'alopécie vulgaire avec bons résultats.

Lords rapporte quatorze cas d'alopécie séborrhéique. Il s'agissait d'étudiants qui présentaient tous une alopécie séborrhéique typique, en état assez avancé. Chaque sujet a reçu 100 cc. du même extrait qui avait servi pour traiter les cas de pelade déjà signalés. On injectait 1 cc. tous les jours et on donnait 0 gr. 5 d'hypophyse par la bouche. Chez onze des malades traités aucun résultat intéressant, aucune poussée de cheveux et la chute n'a pas été arrê-

tée, ni même modifiée favorablement; chez les trois autres on a noté une légère poussée de petits cheveux fins. Encouragé par ce résultat, l'auteur a refait chez ces trois sujets une nouvelle série de 100 piqûres; le traitement n'a plus rien donné.

Quoique les auteurs n'indiquent pas le diagnostic, nous croyons, par la lecture des observations que les 14 cas de Stanley et Hawkins rentrent dans le cadre de l'alopécie séborrhéique. L'intérêt de ces cas est d'ailleurs purement expérimental; les auteurs n'ont pas injecté des extraits mais pratiqué des implantations de lobe antérieur de mouton. Ces expériences ont été faites dans une prison de l'Amérique du Nord.

Une série de 14 hommes a subi de 2 à 4 implantations de préhypophyse de mouton chacun, en total 40 implantations à des intervalles irréguliers. On a obtenu: chez 3 sujets aucun résultat valable à cause de l'infection de la greffe; 4 montrèrent une croissance marquée des cheveux; 3 une petite poussée; 7 ne présentèrent aucun changement dans les cheveux; chez 7 la tête était devenue plus séborrhéique; 6 constatèrent la disparition des pellicules; 2 une augmentation des poils. Aucune modification somatique et aucun trouble d'importance.

A. Osteiza et ses collaborateurs ont traité trois cas de calvitie vulgaire par le prolan, suivant les mêmes doses que dans les cas de pelade déjà cités. Le résultat a été négatif.

L'auteur argentin Cantilo a envisagé seulement le

traitement des alopecies séborrhéiques en partant d'un point de vue théorique.

D'après lui, l'alopecie séborrhéique ne serait que l'exagération du processus pubéral « calvities frontales adolescentium », qu'on peut interpréter comme un indice de signification viriloïde. Elle serait la manifestation d'un hypervirilisme lié à un fonctionnement exagéré du testicule avec une diminution du fonctionnement hypophysaire.

L'hypophyse modèlerait dès la première enfance le type masculin ou féminin de l'individu, c'est-à-dire les caractères sexuels primaires, tandis que le testicule va présider à l'époque pubérale l'installation et l'épanouissement des caractères sexuels secondaires. Un bilan du développement de ces deux sortes de caractères, un examen somatique de l'individu permettraient d'apprécier la corrélation hypophyso-testiculaire et de classer les sujets dans une des deux catégories suivant la prédominance des caractères sexuels primaires ou secondaires.

De l'examen de nombreux sujets atteints de calvitie vulgaire, il conclut que presque toujours il s'agit de sujets hypergénitaux, à hypophyse déficiente. La prédominance des caractères sexuels secondaires serait évidente, les sujets présentent un hirsutisme, barbe abondante, poils dans presque toutes les régions du corps, voix grave, allure, etc., et enfin exagération pathologique de la libido; contrastant avec une adiposité marquée, surtout aux lombes et aux

régions fessières, une prédominance des diamètres pelviens sur les diamètres thoraciques.

Le fait que la calvitie vulgaire atteint surtout les sujets aux caractéristiques mentionnées déjà, a suggéré à l'auteur la légitimité de la thérapeutique pré-hypophysaire, qui agirait en régularisant, en équilibrant le rapport hypophyse-testicule, rompu en faveur de cette dernière glande. L'application de ces considérations étiologiques l'a amené à traiter treize sujets, tous atteints d'alopecie séborrhéique. Dans la seule observation qu'il publie *in extenso*, le produit employé a été le prolan; pour les autres cas il est vraisemblable que le produit employé a été le même. Les doses ont été évaluées en unités-rat. Le traitement consiste en 2 ou 3 injections par semaine de façon à administrer 1.000 ou 1.200 unités-rat par mois. Les résultats ont été très satisfaisants. Sous l'influence du produit injecté, la séborrhée disparaît, les cheveux changent d'aspect, la chute s'arrête et finalement la poussée des cheveux commence à devenir franche après 6 à 8 mois de traitement, chiffre moyen de sa durée.

Quelle est la valeur de cette théorie? Nous n'entrerons pas dans sa discussion, elle nous entraînerait trop loin de notre sujet. Notons cependant que l'auteur lui-même fait quelques réserves. Il y a des contradictions sur certains points et d'autres ne sont nullement démontrés. Retenons seulement comme intéressante la valeur qu'il donne à l'hypervirilisme dans l'apparition de l'alopecie séborrhéique.

En effet, de tous les temps on a remarqué l'extrême rareté de la calvitie vulgaire chez la femme. Depuis Hypocrate on sait que les eunuques ne deviennent jamais chauves. Tous les auteurs insistent sur la coïncidence du début de l'alopecie avec l'époque de majeure activité sexuelle. M. Sabouraud affirme que hors la sexualité active, éveillée, intense, il n'a jamais vu la calvitie commencer; il a été frappé par la richesse pileuse, la sexualité précoce, l'aspect des mâles très mâles, chez les sujets atteints d'alopecie séborrhéique, et il pense que la glande sexuelle mâle intervient dans des circonstances à préciser comme condition indispensable dans le développement de la calvitie.

Il semble donc assez bien cimenté l'idée que le fonctionnement exagéré du testicule favorise le processus dépilant. Comment agit l'hypophyse sur ces cas? Il est impossible de préciser l'action. Il est possible qu'elle freine l'activité testiculaire, pour rétablir l'équilibre hormonal rompu, ou bien qu'elle agisse par excitation directe du système pileux.

L'auteur, en tout cas, se montre très satisfait des résultats obtenus. Cependant, nous savons que la thérapeutique par le prolan n'avait rien donné à Osteiza et à ses collaborateurs dans trois cas d'alopecie séborrhéique traités pendant 8 mois, assez intensément.

VUE D'ENSEMBLE

1° *Au point de vue expérimental.* — Les résultats expérimentaux qui servent d'appui à la légitimité de la thérapeutique que nous avons étudiée méritent quelques réflexions.

L'accord est fait sur la constatation des troubles pileux chez l'animal privé d'hypophyse. Un animal, dans ces conditions, présente des troubles graves; sa vitalité est considérablement diminuée et une cachexie s'installe, qui cause la mort de l'animal dans les quelques mois qui suivent l'intervention. Il est donc naturel que le système pileux se ressente de ce grave déséquilibre de l'économie organique; ce qui permet de se demander si c'est la privation de l'hypophyse, par une action directe stimulante sur le système pileux qui cause les modifications de ce système, ou bien si elles ne sont qu'un des aspects de la cachexie. Snow et Whitehead, dont nous avons exposé les expériences, insistent sur la croissance lente mais indiscutable des poils chez les animaux hypophysectomisés cachectiques.

Nous ne voulons nullement nier le rôle excitateur de l'hypophyse sur le système pileux. Certaines observations que nous avons résumées, et les expériences d'Evans chez les chiens normaux affirment puissamment cette action, mais il existe encore des points à élucider, et surtout quelle est l'hormone ou les hormones douées de cette action. Des recherches ex-

périmentales et cliniques sont nécessaires pour faire une mise au point sur ces sujets.

2° *Au point de vue clinique.* — Le rapprochement entre les résultats expérimentaux et les cas cliniques est très délicat. Bengston laisse entendre qu'il existe un rapport certain entre les cas par lui traités et un disfonctionnement endocrinien, mais sauf 2 ou 3 cas, dans les autres on ne trouve aucune raison qui permette cette affirmation. D'ailleurs lui-même en convient. Le fait que la pelade réagisse au traitement n'indique nullement son origine hypophysaire et il semble que les extraits agissent comme médication excitante.

Accidents. — Aucun accident grave n'a été signalé par les autres qui ont employé les extraits antéhypophysaires. Le produit utilisé par Cantilo atténue la libido; résultat qui n'est pas à rechercher quand le sujet n'est pas un hyperviril, suivant la conception de cet auteur. Il recommande de faire l'injection profondément dans les masses musculaires et de ne pas dépasser la dose de 300 unités par piqûre, au delà de cette dose il est fréquent d'observer des palpitations, un léger crochet fébrile, exceptionnellement une crise de migraine chez les sujets prédisposés. Bengston signale aussi quelques petits accidents: dans 2 cas maux de tête de 3 minutes de durée qui se répétèrent jusqu'à la cinquième injection; 6 cas de vertiges, de 1 à 8 minutes de durée après une des piqûres; 1 cas de rougeur et des bouffées de chaleur qui disparurent seulement après la vingtième injec-

tion. Les autres auteurs ne signalent aucun accident. En somme, les inconvénients de la méthode sont minimales et en particulier on n'a pas signalé, en dehors de Cantilo, aucune modification dans la sphère génitale.

Résultats et indications. — Il semble que ce soit surtout la pelade qui réagit le mieux au traitement et où les succès soient plus constants. Parmi les 15 cas de pelade que nous avons trouvés dans la littérature, 12 ont donné des résultats très satisfaisants et même excellents. Par contre, dans l'alopecie séborrhéique, mettant les cas de Cantilo dont les résultats sont excellents il n'y a eu que 14 bons résultats sur 32 cas.

Nous avons dit dans l'introduction et nous tenons à le répéter ici, qu'il ne s'agit que des essais; seul de l'application en grande échelle on pourra tirer des conclusions précises.

D'autre part, les inconvénients dépendant des extraits que nous avons déjà signalés se rencontrent ici: la variabilité de l'activité et la cherté des produits limitent considérablement leur application à la pratique journalière.

CONCLUSIONS

1° La thérapeutique par les extraits anté-hypophysaires est encore en essai.

2° Les gonado-stimulines d'origine hypophysaire ou provenant de l'urine de femme enceinte déterminent, dans la plupart des cas, la descente testiculaire chez les singes immatures.

3° L'application de ces constatations expérimentales au traitement de la Cryptorchidie a donné de très bons résultats, dans la grande majorité des cas.

4° La thérapeutique par les extraits anté-hypophysaires doit être réservée aux pelades totales, rebelles aux autres médications.

VU, *le Doyen:*
ROUSSY.

VU, *le Président:*
TANON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABERLE (S.) et JENKINS (R.). — *Undescended testes in man and rhesus monkeys treated with anterior pituitary-like principle from the urine of pregnancy* (J. Amer. Med. Assoc., 104, n° 5, pp. 314, 1934).
- ARON (M.). — *L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales (gonado-stimulines)* (Arch. Anat. Histol. et Embriol., t. XV, 1932-1933, p. 237).
- ASCHNER (B.). — *Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale* (Arch. f. Gynäk, t. III C. 1912, p. 200).
- BOETERS. — *Compte rendu des expériences in Zondek.*
- BROSIUS (W.). — *Clinical Observations on the effect of anterior pituitary-like on the testicle* (Endocrinology, t. XIX, n° 1, 1935, p. 69).
- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — *Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital* (C. R. et M. de la Société de Biologie, t. CIII, 1930, p. 558).
- CANTILLO (E.). — *L'alopecie habituelle de l'homme adulte: défaut de l'équilibre hypophyso-génital* (Presse Méd., n° 75, 1934, p. 1465).
- COHN (S.). — *Anterior pituitary-like principle in the treatment of maldescent of the testicle* (J. Amer. Med. Assoc., t. 103, n° 3, 1934, p. 103).

COLOMBANI. — *L'azione del Prolan di Zondek sulle cellule interstiziale del testicolo* (Arch. Ital. Anat. e Istol. Patol., t. II, 1931, p. 1).

COLLIP (J.-B.). — *Interrelationship among urinary, pituitary and placental gonadotropic factor* (J. Amer. Assoc., t. 104, n° 7, 1935, p. 556).

ENGLE (E.-T.). — *Experimentally induced descent of the testis in the macacus monkeys from the anterior pituitary and pregnancy urine (The role of gonadokinetic hormones in pregnancy blood in the normal descent of the testis in man)* (Endocrinology, t. XVI, n° 5, 1932, p. 513).

— *The pituitary-gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity* (Endocrinology, t. XV, 1931, p. 405).

— *The action of extracts of anterior pituitary and pregnancy urine of immature rats and monkeys* (Endocrinology, t. XVI, n° 5, 1932, p. 506).

EVANS (H.-M.), MEYER (K.) and SIMPSON (M.). — *Relation of Prolan to the anterior hypophysial hormones* (Amer. Journ. Physiol., n° 100, 1932, p. 141).

EVANS (H.-M.). — *Present position of our knowledge of anterior pituitary function* (J. Amer. Med. Assoc., 5 août, 1933, p. 425).

FONCIN (M^{me}). — *Action des injections prolongées d'urine de femme enceinte sur les testicules du cobaye en Cryptorchidie expérimentale* (C. R. et M. Soc. de Biol., t. CVII, 1931, p. 1023).

GOLDMAN (A.) et STERN (A.). — *Treatment of testicular ectopy by injection of Prolan (pituitary preparation)* (New-York State J. Med., n° 33, 1933, p. 1095).

- LOMBARD (P.). — *La migration testiculaire est un phénomène hormonal. L'opothérapie hypophysaire dans l'ectopie testiculaire* (Bull. et Mem. Soc. Nat. de Chir., t. LX, n° 21, 1934, p. 878).
- LORDS (Ll.-W.). — *Anterior lobe pituitary extract in the treatment of alopecia* (Arch. of Dermat. Syphil., n° 3, septembre 1933, p. 381).
- LUCIEN (M.), PARISOT (J.) et RICHARD (G.). — *Traité d'Endocrinologie* (T. Hypophyse, Paris, Gaston Doin et C^{ie}, 1934).
- NELSON (W.-O.). — *Effect of gonadotropic hormone injections upon hypophysis of Experimental Cretor-chid rats* (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., juin 1934, p. 1192).
- OXTEIZA (A.), CASTRO (F.) et LOPEZ (J.). — *Resultados del tratamiento de las alopecias areata y seborreica por los extractos hipofisarios* (Vida Nueva, t. XXX, n° 6, 1934, p. 448).
- RIVOIRE (R.). — *Les corrélations hypophyso-endocriniennes. II — Hypophyse et gonades* (Presse Med., n° 96, 1934, p. 1940).
- RIVOIRE (R.). — *Nouvelles acquisitions de l'Endocrinologie*, 2° édit., Paris, 1935; Masson et C^{ie}.
- RUBINSTEIN (H.-S.). — *The production of testicular descent with the water-soluble (anterior pituitary-like) fraction of pregnancy urine* (Endocrinology, n° 5, 1934, p. 475).
- SABOURAUD (R.). — *Maladies du cuir chevelu* (Vol. I Séborrhée, Acné, Calvitie, Paris, 1902, Masson et C^{ie}).
- *Maladies du cuir chevelu* (Vol. V Pelades et Alopecies en aires, Paris 1929, Masson et C^{ie}).

SCHAPIRO (B.). — *Kann man mit Hypophysenvorderlappenhormones den unterentwickelten männlichen Genitalapparat beim Menschen zum Wachstum anregen* (Deut. Med. Woch., 11 septembre 1930, p. 1605).

— *Ist der Kryptorchismus Chirurgisch oder hormonal zu behandeln* (Deut. Med. Woch., 24 avril 1931, p. 718).

SEXTON. — *Treatment of underdevelopment in the human male with the anterior pituitary-like hormone of urine pregnancy* (Endocrinology, n° 1, 1934, p. 47).

SEBILEAU (P.) et DESCOMP. — *Article Ectopie testiculaire in Traité de Chirurgie de Le Dentu et Delbet*, t. XXXII, p. 222, Paris 1916; Baillière et Fils.

SMITH (P.-E.) et ENGLE (E.-T.). — *Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system* (Amer. Journ. Anat., t. XL, 1927, p. 159).

SMITH et LEONARD (S.-L.). — *Reponse of the reproductive system of hypophysectomized and normal rats to injections of pregnancy urine extracts* (I, The male Anat. Rec., t. 58, 1934, p. 145).

SMITH (P.-E.). — *General physiology of the anterior hypophysis* (Journ. Amer. Med. Assoc., t. CIV, n° 7, 1935, p. 548).

— *The hypophyseal gonadotropic hormones* (Journ. Amer. Med. Assoc., t. CIV, n° 7, 1935, p. 553).

SNOW (J.-S.) et WHITEHEAD (R.-S.). — *Relationship of the hypophysis to hair growth in the albino rat* (Endocrinology, n° 1, 1935, p. 88).

STANLEY (L.) et HAWKINS (J.). — *Implantations of anterior pituitary glands in alopecia* (*Med. Journ. and Rec.*, t. 137, n° 11, 1933, p. 462).

STEINACH et KUN. — *Die entwicklungsmechanische bedeutung der Hypophyse als Aktivator der Keiminkretion* (*Med. Klin.*, t. XIV, 1928, p. 508).

WHITE (A.-W.-M.). — *Pituitary extract in the treatment of alopecia* (*Canadian Med. Assoc. Journ.*, t. 31, n° 3, 1934, p. 301).

WHITE (W.-E.). — *The effect of hypophysectomy of the rabbit* (*Proc. Roy. Soc. London.*, t. CIV, 1^{er} novembre 1933, p. 64).

ZONDEK (B.). — *Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens* (trad. espagnol, Barcelone, 1934, édit. Labor).

Librairie Médicale MARCEL VIGNE. — PARIS

